



Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Manggis (*Garcinia Mangostana L.*) dengan Melihat Fungsi Hati Tikus Putih Jantan Galur Wistar

Inayah Dwi Agustina^{1*}, Siti Setianingsih², Silma Kaaffah³

¹⁻³ Program Studi Farmasi Program Sarjana, Fakultas Kesehatan, Universitas Harapan Bangsa, Indonesia

Email: inayahdwiagustina0@gmail.com¹, tiasetianingsih06@gmail.com², silma@uhb.ac.id³

Alamat: Jl. Raden Patah No.100, Kedunglonsir, Ledug, Kec. Kembaran, Kabupaten Banyumas, Jawa Tengah 53182

*Penulis Korespondensi

Abstract. Mangosteen (*Garcinia mangostana L.*) is known to contain various bioactive compounds such as xanthenes, flavonoids, and tannins which have great potential as herbal medicine, although its safety aspect still requires further research. This study aims to determine the LD₅₀ value and assess the effect of administering ethanol extract of mangosteen leaves on liver function of male white rats of the Wistar strain using SGOT and SGPT enzyme parameters. Acute toxicity tests were conducted based on the Acute Toxic Class (OECD 423) method by administering the extract orally to two dose groups, namely 300 mg/kgBW and 2000 mg/kgBW, as well as a control group using 1% Na-CMC. The test results showed that at a dose of 300 mg/kgBW no mortality was found in the experimental animals (0%), while at a dose of 2000 mg/kgBW mortality was recorded at 60% (2 out of 3 test animals). The LD₅₀ value cannot be determined precisely due to limited dose variation, but it can be estimated to be in the range of 300–2000 mg/kgBW, in accordance with OECD guidelines that allow reporting of LD₅₀ values in interval form if data are incomplete. Furthermore, liver function tests showed an increase in liver enzyme levels in the 2000 mg/kgBW dose group, where SGOT increased from 42.25 U/L to 74.25 U/L, while SGPT increased from 35.25 U/L to 52.25 U/L, although these values are still within the normal physiological range. Thus, mangosteen leaf extract shows potential toxicity at high doses, so its use as a herbal medicine still requires further study.

Keywords: Acute Toxicity Test; *Garcinia mangostana L.*; LD₅₀; SGOT; SGPT.

Abstrak. Tanaman manggis (*Garcinia mangostana L.*) diketahui mengandung berbagai senyawa bioaktif seperti xanton, flavonoid, dan tanin yang memiliki potensi besar sebagai obat herbal, meskipun aspek keamanannya masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan nilai LD₅₀ serta menilai pengaruh pemberian ekstrak etanol daun manggis terhadap fungsi hati tikus putih jantan galur Wistar dengan menggunakan parameter enzim SGOT dan SGPT. Uji toksisitas akut dilakukan berdasarkan metode Acute Toxic Class (OECD 423) dengan pemberian ekstrak secara oral pada dua kelompok dosis, yaitu 300 mg/kgBB dan 2000 mg/kgBB, serta satu kelompok kontrol menggunakan Na-CMC 1%. Hasil uji menunjukkan bahwa pada dosis 300 mg/kgBB tidak ditemukan kematian pada hewan coba (0%), sementara pada dosis 2000 mg/kgBB tercatat mortalitas sebesar 60% (2 ekor dari 3 hewan uji). Nilai LD₅₀ tidak dapat ditentukan secara presisi akibat keterbatasan variasi dosis, tetapi dapat diperkirakan berada pada rentang 300–2000 mg/kgBB, sesuai dengan pedoman OECD yang memperbolehkan pelaporan nilai LD₅₀ dalam bentuk interval jika data tidak lengkap. Selain itu, pemeriksaan fungsi hati memperlihatkan adanya peningkatan kadar enzim hati pada kelompok dosis 2000 mg/kgBB, di mana SGOT meningkat dari 42,25 U/L menjadi 74,25 U/L, sedangkan SGPT naik dari 35,25 U/L menjadi 52,25 U/L, meskipun nilai tersebut masih berada dalam rentang fisiologis normal. Dengan demikian, ekstrak daun manggis menunjukkan potensi toksik pada dosis tinggi, sehingga pemanfaatannya sebagai obat herbal tetap perlu dikaji secara lebih mendalam.

Kata kunci: *Garcinia mangostana L.*; LD₅₀; SGOT; SGPT; Uji Toksisitas Akut.

1. LATAR BELAKANG

Masyarakat Indonesia sudah lama mengenal dan memanfaatkan tanaman obat, yang sering disebut sebagai obat tradisional. Salah satu alasan obat tradisional diterima dengan baik adalah karena kemudahan dalam memperolehnya (Nessa et al., 2022). Salah satu tanaman yang sering dimanfaatkan sebagai obat tradisional adalah daun manggis (*Garcinia Mangostana L.*).

Daun manggis (*Garcinia mangostana L.*) banyak dibudidayakan dinegara-negara asia Tenggara, termasuk indonesia (Rahmiyani et al., 2023).

Ekstrak daun manggis bermanfaat untuk meningkatkan daya tahan tubuh, darah tinggi, obat diare, penangkal radikal bebas, dan mencegah panas dalam (Kurniawan, 2020). Penelitian lain menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun manggis mengandung senyawa aktif seperti triterpenoid, flavonoid, tanin, dan saponin yang mempunyai khasiat obat (Pangow, 2018). Efektivitas ekstrak daun manggis sebagai antidiare berdasarkan uji in vivo ditunjukkan pada dosis 600 mg/kgBB. Kelompok dosis tersebut berbeda signifikan dengan kontrol negatif, namun tidak menunjukkan perbedaan signifikan terhadap kontrol positif, serta memiliki rasio marker terendah (Sari et al., 2019). Tanaman manggis juga mengandung senyawa antioksidan seperti xanthone yang termasuk dalam kelompok metabolit sekunder flavonoid dan polifenol, yang berperan sebagai antiinflamasi, antidiabetes, antikanker, serta hepatoprotektif. Xanthone, ditemukan dikulit buah, buah, daun, dan kulit kayu manggis (Sangkanu et al., 2021).

Menurut (WHO) *World Health Organization*, semua bahan yang digunakan dalam pengobatan harus melewati serangkaian uji praklinik dan uji klinik, baik pada manusia maupun hewan, untuk efektivitas dan toksisitasnya. Namun, selain mengukur efektivitas penting untuk memastikan bahwa ekstrak tersebut tidak menimbulkan efek samping yang merugikan seperti dengan melakukan uji toksisitas (Jumain et al., 2018). Uji toksisitas merupakan uji praklinik yang dirancang untuk mengukur tingkat toksisitas suatu senyawa dalam waktu tertentu setelah pemberian dosis tunggal yang dilakukan untuk menentukan *Lethal Dose* (LD50) pada suatu bahan (Jumain et al., 2018).

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak daun manggis bersifat toksik terhadap larva udang dengan nilai LC50 sebesar 30327 µg/ml (Pangow, 2018), kekurangan penelitian ini perlu dilakukan penelitian yang dapat mengevaluasi toksisitas ekstrak daun manggis pada model hewan uji yang lebih kompleks, seperti tikus putih Jantan. Pengecekan SGOT dan SGPT pada penelitian ini untuk mendeteksi adanya kerusakan hepar dan mengidentifikasi potensi toksisitas dari bahan yang diuji seperti ekstrak daun manggis (Rahayu et al., 2018). Metode uji toksisitas akut awalnya dilakukan dengan metode konvensional yang membutuhkan banyak hewan uji, sehingga bertentangan dengan prinsip kesejahteraan hewan. Pada tahun 1984 (merupakan revisi metode OECD tahun 1984) telah dibuat metode alternatif yang menggunakan lebih sedikit hewan uji contohnya seperti Fixed Dose Method (BPOM, 2022).

Metode *fixed doses* digunakan untuk menguji toksisitas sedang, dengan dosis bertingkat, yaitu 5, 50, 300 dan 2000 mg/kgBB, (hingga maksimal 5000 mg/kgBB). Jika informasi tersebut

tidak ada, maka dosis awalnya ditentukan sebesar 300 mg/kgBB. Interval pengamatan antar dosis minimal 24 jam, dengan pengamatan terhadap semua hewan dilakukan selama 14 hari (BPOM, 2022). Saat ini belum ada penelitian yang secara komprehensif mengkaji terkait efek hepatotoksisitas dari ekstrak daun manggis pada tikus putih jantan galur wistar berdasarkan kadar SGOT dan SGPT.

Berdasarkan uraian latar belakang, maka akan dikembangkan penelitian mengenai uji toksisitas akut ekstrak etanol daun manggis (*Garcinia mangostana* L.) pada fungsi hati tikus putih Jantan galur wistar.

2. KAJIAN TEORITIS

Tanaman Manggis

Daun manggis mengandung senyawa antioksidan dan vitamin C yang bermanfaat bagi kesehatan. Beberapa khasiatnya antara lain mencegah kanker, meningkatkan daya tahan tubuh, membantu menurunkan tekanan darah tinggi, mengatasi diare, menagkal radikal bebas, serta meredakan panas dalam (Kurniawan, 2020). Berikut adalah Klasifikasi Manggis (*Garcinia mangostana* L.) dan gambar 1. menurut (Andani et al., 2021).

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Divisi	: <i>Spermatophyta</i>
Sub-divisi	: <i>Angeospermae</i>
Kelas	: <i>Dicotyledoneae</i>
Ordo	: <i>Guttiferanales</i>
Family	: <i>Guttiferae</i>
Genus	: <i>Garcinia</i>
Spesies	: <i>Garcinia Mangostana</i> L.



Gambar 1. Daun manggis (*Garcinia mangostana* L.).

Sumber : (Silalahi, 2021).

Uji Toksisitas

Uji toksisitas merupakan metode pengujian yang bertujuan untuk mengetahui efek toksik suatu zat terhadap sistem biologis serta memperoleh data mengenai respons dosis spesifik dari suatu formulasi uji. Data yang dihasilkan dapat memberikan gambaran mengenai tingkat resiko apabila terjadi paparan pada manusia, sehingga dapat digunakan sebagai dasar dalam penentuan dosis yang aman untuk digunakan (BPOM, 2022).

Jenis-jenis uji toksisitas adalah sebagai berikut:

- 1) Uji toksisitas akut oral
- 2) Uji toksisitas subkronis oral
- 3) Uji toksisitas kronis oral

Lethal dose 50 (LD₅₀)

Toksisitas akut umumnya dipakai nilai LD₅₀. LD₅₀ merupakan dosis suatu zat yang secara statistik mampu menyebabkan kematian pada 50% populasi hewan uji. Penentuan LD₅₀ dilakukan dengan cara pemberian zat uji dalam variasi dosis tertentu kepada beberapa kelompok hewan percobaan, di mana setiap hewan hanya menerima satu dosis tunggal (Sulastra et al., 2020).

Menurut (BPOM, 2022), LD₅₀ adalah dosis tunggal suatu sediaan uji yang dihitung secara statistik dan dapat menyebabkan kematian pada 50 % populasi hewan uji setelah pemberian secara oral. Nilai LD₅₀ dinyatakan dalam satuan berat sediaan uji per berat badan hewan uji (mg/kgBB).

Evaluasi hasil uji toksisitas akut dilakukan dengan mengacu pada kriteria bahaya yang ditetapkan dalam *Globally Harmonised Classification System for Chemical Substances and Mixtures* (GHS) yang tercantum dalam *Thirteenth Addendum to The OECD Guidelines for The Testing of Chemicals*. Sementara itu, untuk obat, obat tradisional, suplemen kesehatan, dan bahan pangan penentuan kategori toksisitas akut digunakan penggolongan klasifikasi seperti pada Tabel 1 berikut:

Tabel 1. Kriteria penggolongan sediaan uji.

Tingkat Toksisitas	LD ₅₀ oral (pada tikus)	Klasifikasi
1	≤ 5 mg/kg	Super Toksik
2	5-50 mg/kg	Sangat Toksik
3	>50-500 mg/kg	Toksik
4	>500-2000 mg/kg	Toksik Sedang
5	>2000-5000 mg/kg	Toksik Ringan
6	>5000 mg/kg	Tidak Toksik

Sumber : (BPOM, 2022)

Hepar

Hepar merupakan organ penting yang berperan penting dalam proses detoksifikasi berbagai zat asing maupun racun. Secara histologis, organ ini tersusun atas lobulus hepatosit yang dilapisi oleh sinusoid. Fungsi hati meliputi pembentukan dan ekskresi empedu, metabolisme karbohidrat, protein, lemak, serta steroid, penyimpanan vitamin dan mineral, proses detoksifikasi, serta sebagai tempat penyimpanan sekaligus penyaringan darah (Ceriana & Sari, 2018).

Parameter SGPT digunakan karena enzim ini diproduksi di hati dan dilepaskan ke dalam darah, dengan kadar yang berbanding lurus terhadap kondisi hati, di mana peningkatan kadar dalam serum menunjukkan tingkat kerusakan hati yang lebih tinggi. SGOT juga merupakan enzim hati yang dilepaskan ke dalam darah bersama dengan SGPT, enzim SGOT merupakan enzim yang tidak spesifik sebagai penanda kerusakan sel hati karena selain diproduksi di hati, enzim ini juga dihasilkan oleh otot rangka dan otot jantung. Oleh karena itu, peningkatan kadar SGOT dalam darah tidak selalu mencerminkan adanya kerusakan hati, tetapi dapat pula mengindikasikan kerusakan otot maupun jantung. Dengan demikian, indikator awal hepatotoksitas adalah peningkatan enzim transaminase dalam serum, yaitu SGOT yang dilepaskan bersamaan dengan SGPT, di mana SGPT lebih spesifik sebagai penanda kerusakan hepar (Rahayu et al., 2018).

Hewan Uji

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) merupakan salah satu hewan percobaan yang banyak digunakan dalam berbagai penelitian, khususnya di bidang kesehatan, baik untuk uji keamanan suatu bahan obat maupun penelitian terkait penyakit. Penggunaan tikus putih tersertifikasi diharapkan dapat mempermudah peneliti dalam memperoleh hewan percobaan yang sesuai dengan kriteria penelitian, seperti kontrol pakan, kontrol kesehatan, strain, umur, bobot badan, jenis kelamin, serta silsilah genetik. Tikus putih memiliki beberapa keunggulan sebagai hewan uji, di antaranya kemampuan berkembang biak yang cepat, ukuran tubuh yang relatif lebih besar dibanding mencit, serta mudah dipelihara dalam jumlah banyak. Secara morfologis, tikus putih berciri albino dengan epala kecil, ekor lebih panjang dari tubuh, pertumbuhan cepat, kemampuan laktasi tinggi, temperamen jinak, dan ketahanan terhadap arsenik tetroksid (Frianto, 2015).

Adapun kriteria hewan uji yang digunakan tercantum pada tabel 2.5, dengan penyesuaian khusus pada parameter umur. Pemilihan umur dapat disesuaikan dengan kebutuhan serta tujuan pengujian toksisitas yang dilakukan agar hasil penelitian lebih representatif (BPOM, 2022).

Tabel 2. Kriteria hewan uji yang digunakan dalam toksisitas.

No	Jenis hewan	Bobot minimal	Rentang umur
1	Mencit	20 g	6-8 minggu
2	Tikus	120 g	6-8 minggu
3	Marmut	250 g	4-5 minggu
4	Kelinci	1800 g	8-9 bulan

Sumber : (BPOM, 2022)

Hewan Uji Dalam Penelitian

Sebelum diberikan perlakuan, hewan uji terlebih dahulu diadaptasikan selama 5-7 hari. Proses aklimatisasi ini merupakan tahap pembiasaan hewan coba terhadap lingkungan baru di laboratorium dengan cara menempatkannya dalam kandang percobaan selama minimal 5 hari (BPOM, 2022). Tujuannya dilakukan aklimatisasi pada tikus untuk menyesuaikan diri dengan lingkungan baru dan menyeragamkan cara hidup dan makanan hewan tersebut (Dewi et al., 2017). Seluruh hewan uji yang digunakan harus ditentukan nilai normal terhadap parameter yang akan diujikan yaitu nilai normal pada SGOT dan SGPT. Ruang yang digunakan untuk pengujian yaitu suhu ruangan diatur menjadi $22^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$, dengan kelembaban relative 30% – 70%, dan penerangan 12 jam terang 12 jam gelap. Hewan dipelihara dalam kandang yang terbuat dari material yang kedap air, kuat dan mudah dibersihkan, ruang pemeliharaan bebas dari kebisingan. Luas area kandang per ekor hewan mengacu pada *Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals oleh National Research Council Amerika Serikat (2011)* (BPOM, 2022). Setelah diberikan perlakuan, pakan boleh diberikan kembali setelah 3-4 jam untuk tikus dan 1-2 jam untuk mencit. Bila sediaan uji diberikan beberapa kali, maka pakan boleh diberikan setelah perlakuan tergantung pada lama periode pemberian sediaan uji tersebut (BPOM, 2022).

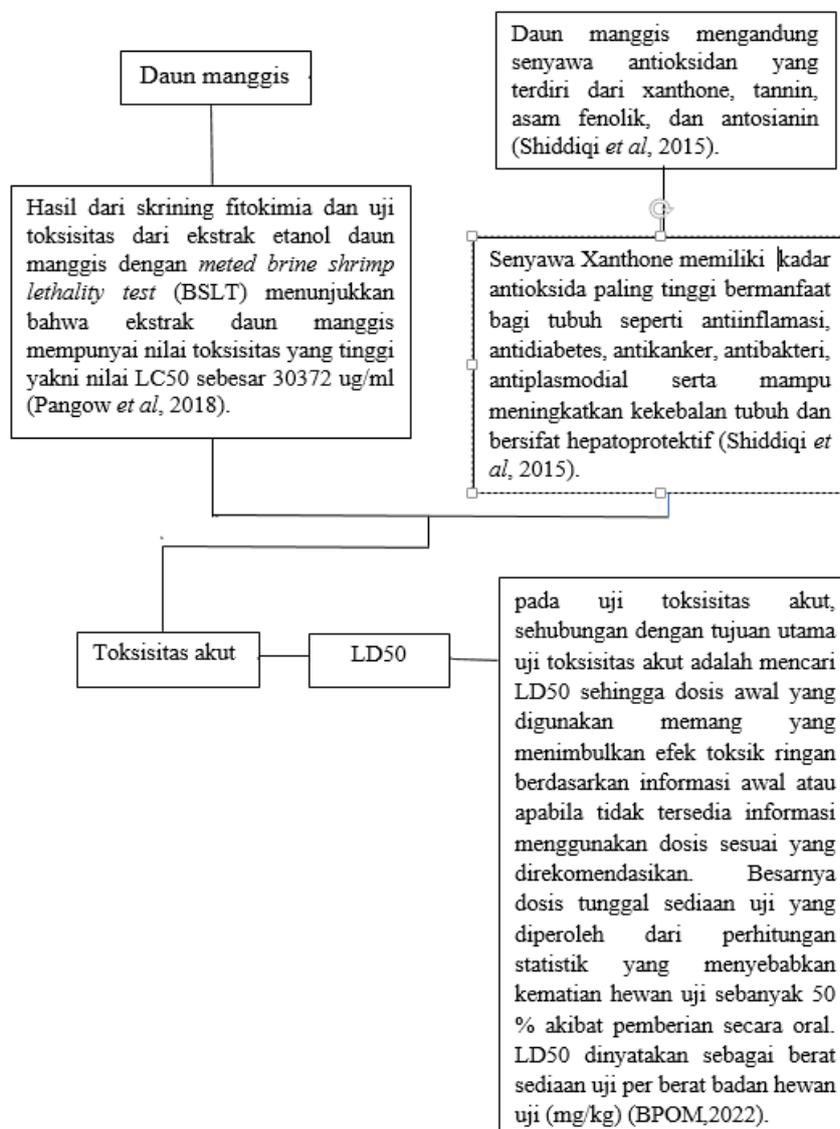
Ekstraksi

Ekstraksi adalah proses pemisahan atau penyarian senyawa aktif dari bahan alam, baik yang berasal dari simplisia nabati maupun hewani, menggunakan pelarut yang sesuai agar komponen target dapat terlarut secara optimal (Zulharmitta et al., 2017).

Metode ekstraksi yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode maserasi. Metode maserasi merupakan cara penyarian yang sederhana. Proses pengerjaan dilakukan dengan cara merendam serbuk simplisia dalam pelarut. Metode maserasi dipilih karena metode maserasi dapat menghindari rusaknya senyawa-senyawa yang bersifat termolabil (Asworo &

Widwiasuti, 2023). Faktor-faktor yang mempengaruhi proses ekstraksi diantaranya adalah metode ekstraksi, jenis pelarut, ukuran partikel, dan lama waktu ekstraksi (Dewatisari, 2020).

Kerangka Teori



Gambar 2. Kerangka Teori.

3. METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan uji laboratorium eksperimental dengan rancangan acute toxic class sesuai pedoman OECD 423 dan BPOM No. 10 Tahun 2022, melibatkan dua kelompok intervensi dan satu kelompok kontrol. Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Penelitian dan Laboratorium Farmakologi Universitas Harapan Bangsa serta Laboratorium Universitas Purwokerto pada Desember 2024–Februari 2025. Hewan uji adalah tikus putih jantan sehat

berumur 8–12 minggu (200–250 g); total 9 ekor dibagi menjadi 3 kelompok: kontrol negatif (Na-CMC 1%), dosis ekstrak etanol daun manggis 300 mg/kgBB, dan 2000 mg/kgBB (pemberian oral). Variabel bebas adalah variasi dosis ekstrak, sedangkan variabel terikat meliputi nilai LD₅₀ serta kadar enzim hati SGOT dan SGPT. Preparasi bahan dilakukan melalui determinasi tanaman, pembuatan simplisia, dan maserasi serbuk daun manggis dengan etanol 96% (perbandingan 1:10 b/v, 3×24 jam, diaduk harian), lalu pengentalan menggunakan rotary evaporator (≤50 °C) (BPOM, 2022); (Arsyad et al., 2023).

Uji toksisitas akut mengikuti puasa awal, penimbangan, dan pemberian sediaan; gejala toksik (mis. gemetar, kejang, lemas, perubahan perilaku, dll.) dipantau harian selama 14 hari untuk penentuan mortalitas dan estimasi LD₅₀ (metode Thomson–Weil). Fungsi hepar dinilai dari SGOT/SGPT yang diukur secara spektrofotometri metode optimized UV pada λ 340 nm dengan suhu terkontrol, menggunakan reagen sesuai prosedur kit. Data mortalitas dan gejala klinis dianalisis deskriptif; uji efektivitas meliputi uji normalitas (Shapiro–Wilk) dan homogenitas (Levene). Perbandingan dalam kelompok (H-1 vs H+1) menggunakan paired t-test atau Wilcoxon sesuai sebaran; antar-kelompok (kontrol vs 300 vs 2000 mg/kgBB) menggunakan ANOVA atau Kruskal–Wallis dengan uji lanjut (Tukey/Mann–Whitney) bila $p \leq 0,05$. Hasil disajikan dalam tabel/grafik untuk menentukan dosis yang paling aman dan efektif.

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Uji Toksisitas Akut

Ekstrak daun manggis (*Garcinia mangostana* L.) diberikan secara oral kepada tikus jantan galur wistar menggunakan sonde. Jalur oral dipilih karena sesuai dengan rute konsumsi yang umum pada manusia. Pengujian toksisitas akut ini menggunakan sembilan ekor tikus jantan galur wistar sesuai dengan pedoman metode *Acute Toxic Class Method*. Menurut (OECD & Nations, 2022) yang menyebutkan bahwa jumlah maksimal hewan uji untuk satu kelompok perlakuan adalah tiga ekor tikus jantan.

Pemilihan tikus jantan galur wistar berumur 8–12 minggu digunakan sebagai hewan uji sesuai pedoman OECD 425, karena pada usia dewasa muda organ tubuh telah berkembang optimal dan fungsi fisiologis stabil. Penggunaan umur yang seragam bertujuan untuk mengurangi variabilitas respons terhadap sediaan uji dan meningkatkan validitas data toksisitas akut. Sebelum diberikan pemberian sediaan uji, hewan uji dipuasakan selama 14-18 jam tanpa pakan namun tetap diberi air minum. Pemeriksaan dilakukan untuk memastikan saluran cerna kosong sehingga senyawa uji dapat berinteraksi langsung. Setelah ditimbang dan diberi

perlakuan, pakan diberikan kembali setelah 3–4 jam untuk memaksimalkan penyerapan ekstrak (BPOM, 2022).

Pengamatan tanda-tanda toksisitas akut

Tabel 3. Tanda-tanda gejala toksisitas.

Gejala toksik	Na-CMC 1%	Kelompok		Hari muncul gejala
		EEDM 300mg/kgBB	EEDM 2000mg/kgBB	
Gemetar	-	-	-	
Kejang	-	-	-	
Lemas	-	+	++	Hari ke-1
Tertidur	-	+	++	Hari ke-1
<i>Agressive</i>	-	-	-	
<i>Anxietas</i>	-	-	-	

Keterangan:

EEDM = Estrak Etanol Daun Manggis.

(+) = gejala toksisitas

(-) = tidak mengalami gejala toksisitas

Penelitian ini menggunakan Acute Toxic Class Method untuk menilai toksisitas akut ekstrak etanol daun manggis (EEDM) yang diberikan secara oral pada tikus dengan satu kontrol negatif dan dua dosis (300 dan 2000 mg/kgBB), kemudian diamati selama 14 hari. Gejala toksik yang muncul pada kedua dosis meliputi lemas dan tertidur; kematian tercatat pada hari ke-5 dan ke-7, sehingga menurut pedoman OECD 423 dan klasifikasi GHS ekstrak dikategorikan Kategori 4 dengan estimasi LD₅₀ 300–2000 mg/kgBB (sedikit beracun pada dosis tinggi). Secara klinis, gejala cenderung ringan dan dapat kembali normal pada yang bertahan hidup, tanpa indikasi kerusakan saraf berat. Untuk melengkapi gambaran toksisitas, perubahan berat badan dipantau pada seluruh kelompok (kontrol, 300, dan 2000 mg/kgBB) sepanjang 14 hari sebagai indikator tambahan status kesehatan (nafsu makan, dehidrasi, dan stres metabolik).

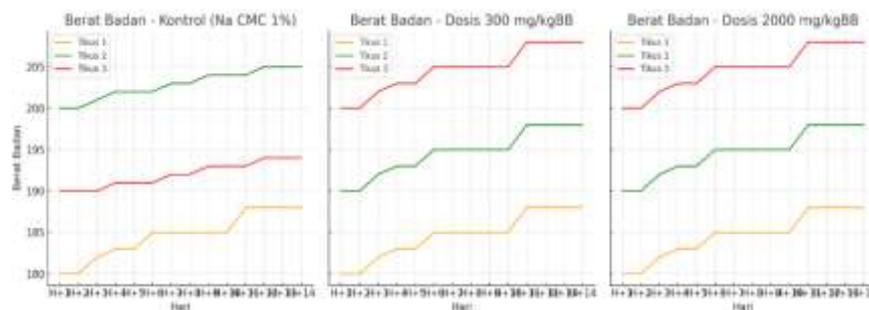
Tabel 4. Hasil pengamatan Berat badan tikus.

Hari ke	Kelompok								
	Na-CMC 1%			Berat badan (gram)					
				Dosis 300 mg/kgBB			Dosis 2000 mg/kgBB		
	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3
0	180	200	190	200	190	200	190	200	190
1	180	200	190	200	190	200	190	200	190
2	180	201	190	200	191	201	190	200	190
3	183	202	191	201	191	201	191	201	190
4	183	202	191	201	191	201	192	201	191

5	183	202	191	201	192	202	192	202	-
6	185	203	192	201	192	202	192	203	-
7	185	203	192	202	192	203	193	-	-
8	185	203	192	202	192	203	193	-	-
9	185	204	192	202	193	203	194	-	-
10	185	204	193	203	193	204	194	-	-
11	188	204	193	203	193	204	195	-	-
12	188	204	193	203	194	205	195	-	-
13	188	205	194	204	194	205	196	-	-
14	188	205	194	205	194	205	196	-	-
Rata-rata	184.40	202.80	191.93	201.87	192.13	202.60	192.87	201	190.2

Keterangan : T1 = tikus, 1 T2 = tikus 2 dan T3 = tikus 3

Berdasarkan tabel pengamatan selama 14 hari menunjukkan bahwa kelompok kontrol dan dosis 300 mg/kgBB mengalami kenaikan atau fluktuasi ringan berat badan tanpa indikasi toksisitas akut, sedangkan pada dosis 2000 mg/kgBB terjadi kematian pada dua ekor tikus dari tiga ekor tikus, meskipun hewan yang bertahan tidak mengalami penurunan berat badan drastis. Hal ini menunjukkan bahwa dosis rendah relatif aman, sedangkan dosis tinggi berpotensi menimbulkan toksisitas akut.



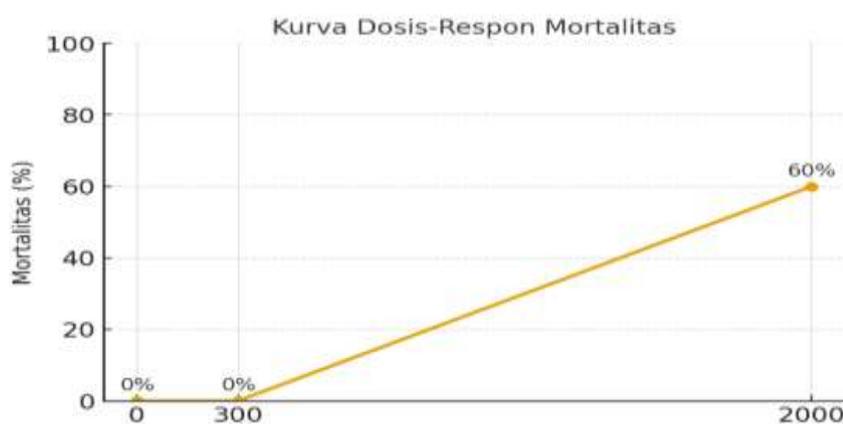
Gambar 3. Kurva Dosis Respon.

Perubahan bobot tikus dianalisis dengan uji One-Way ANOVA. Hasilnya menunjukkan, rata-rata berat badan kelompok kontrol sedikit lebih rendah dibanding kelompok dosis 300 mg/kgBB, dan kelompok dosis 2000 mg/kgBB memiliki rata-rata yang paling mendekati kelompok kontrol. Perbedaan kecil ini secara statistik tidak bermakna, sehingga dapat disimpulkan bahwa pemberian zat uji pada dosis 300 mg/kgBB maupun 2000 mg/kgBB tidak memberikan pengaruh signifikan terhadap berat badan tikus selama periode pengamatan. Hal ini menunjukkan adanya perbedaan respons terhadap perlakuan yang diberikan (Lampiran 6).

Penentuan LD50

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah OECD 423 (*Acute Toxic Class Method*) dimana nilai LD50 berdasarkan respon hidup dan mati hewan uji pada dosis tertentu. Karena hanya satu dosis yang mengakibatkan kematian, sedangkan menurut BPOM tahun 2022 point 3.b Bab 3 Hal 41 dan OECD tahun 2001 point 7 halaman 14 menunjukkan bahwa metode *Acute Toxic Class Method* penentuan LD50 hanya ketika setidaknya dua dosis mengakibatkan kematian lebih tinggi dari 0% dan lebih rendah dari 100% (BPOM, 2022; OECD 423, 2001).

Kurva dosis respon (kematian tikus)



Gambar 4. Kurva dosis respons kematian tikus.

Berdasarkan hasil tersebut, pemberian dosis 300 mg/kgBB tidak menimbulkan kematian pada hewan uji (0%), sedangkan pada dosis 2000 mg/kgBB terjadi mortalitas sebesar 60% (2 ekor dari 3 hewan uji). Hal ini menunjukkan bahwa dosis 300 mg/kgBB masih tergolong aman, sementara dosis 2000 mg/kgBB sudah menimbulkan efek toksik yang cukup tinggi. Berdasarkan hasil tersebut, LD₅₀ tidak dapat ditentukan secara presisi karena jumlah dosis yang digunakan terbatas. Namun, sesuai prinsip penentuan LD₅₀, nilai LD₅₀ dapat diperkirakan berada pada rentang antara dosis yang tidak menimbulkan kematian (300 mg/kgBB) dan dosis yang menimbulkan kematian sebagian besar hewan (2000 mg/kgBB). Dengan demikian, LD₅₀ senyawa uji diperkirakan berada dalam interval 300–2000 mg/kgBB. Estimasi interval ini sejalan dengan pedoman OECD yang menyatakan bahwa penentuan LD₅₀ tidak harus selalu berupa angka pasti, tetapi dapat dilaporkan dalam bentuk rentang apabila data yang tersedia terbatas. Untuk memperoleh nilai LD₅₀ yang lebih akurat, diperlukan pengujian lanjutan dengan penambahan variasi dosis di antara 300–2000 mg/kgBB.

Tabel 5. Data kematian hewan uji pada dosis 2000 mg/kgBB.

Tikus	Dosis (mg/kgBB)	Hari Kematian	Keterangan
1	2000	-	Hidup
2	2000	Hari ke-5	Mati
3	2000	Hari ke-7	Mati
Total	-	-	2 dari 3 mati

Berdasarkan tabel 5, hasil uji toksisitas akut pada hewan coba (tikus) dengan dosis 2000 mg/kgBB menunjukkan bahwa dari tiga ekor tikus yang diberi perlakuan, dua ekor mengalami kematian, masing-masing pada hari ke-5 dan hari ke-7 setelah pemberian dosis. Sementara itu, satu ekor tikus tetap hidup hingga akhir pengamatan.

Dapat disimpulkan bahwa uji toksisitas akut ekstrak etanol daun manggis menunjukkan toksisitas akut yang relatif ringan dengan LD₅₀ artinya dosis mematikan untuk 50 % populasi tikus belum tercapai pada rentang yang diuji. Hal ini didasarkan pada hasil pengamatan yang menunjukkan kematian hanya sebesar 60% pada dosis maksimum 2000 mg/kgBB. Berdasarkan kriteria OECD dan BPOM senyawa LD₅₀ 2000 mg/kgBB termasuk kategori toksisitas rendah, sehingga ekstrak ini memiliki potensi toksik yang relatif ringan pada uji akut.

Hasil pengukuran SGOT dan SGPT

Pengukuran SGOT/SGPT dilakukan dua kali (sebelum dan sesudah perlakuan) untuk menilai perubahan fungsi hati akibat pemberian ekstrak etanol daun manggis. Tikus sehat diaklimatisasi ±7 hari, dipuaskan ±12 jam, lalu diambil darah awal melalui retro-orbital plexus; sampel dimasukkan ke tabung tanpa antikoagulan, disentrifugasi ±3000 rpm selama 10–15 menit, dan serumnya menjadi data dasar. Hewan dibagi kontrol dan perlakuan, ekstrak diberikan per oral sesuai berat badan, lalu diamati 14 hari (gejala toksisitas, perilaku, mortalitas). Pada akhir pengamatan, darah diambil kembali (H+1) dengan prosedur sama; serum dianalisis spektrofotometrik pada 340 nm dan kadar dihitung dari rata-rata selisih absorbansi per menit × faktor 1745. Data pra-pasca dibandingkan secara statistik; kenaikan bermakna SGOT/SGPT menandakan kerusakan hepatoseluler, sedangkan nilai stabil/normal menunjukkan tidak ada gangguan berarti.

Tabel 6. SGPT (mg/dL) pada uji toksisitas akut kelompok berpasangan (satu kelompok sama).

Perlakuan	Rata-rata Kadar (mg/dL)		p-value
	H0	H1	
Na CMC	32.28	19.77	0.754
Dosis 300	22.68	20.35	0.903

Dosis 2000	44.78	56.71	0.508
------------	-------	-------	-------

Keterangan :

H-0 = sebelum perlakuan

H+1 = Sesudah perlakuan

Berdasarkan acuan nilai normal SGPT (17,5–30,2 U/L), kelompok kontrol (Na-CMC) menurun dari 32,28 menjadi 19,77 ($p=0,754$) sehingga berada dalam rentang normal dan tidak hepatotoksik; dosis 300 mg/kgBB juga tetap normal (22,68→20,35; $p=0,903$), menandakan tidak ada kerusakan hepatosit bermakna. Sebaliknya, dosis 2000 mg/kgBB meningkat dari 44,78 menjadi 56,71 ($p>0,05$) dan melampaui batas normal, mengindikasikan kecenderungan hepatotoksisitas meski tidak signifikan secara statistik kemungkinan dipengaruhi ukuran sampel kecil ($n=3$). Temuan ini perlu dikonfirmasi dengan parameter lain (SGOT, ALP, bilirubin) dan, idealnya, pemeriksaan histopatologi hati.

Tabel 7. SGOT (mg/dL) pada uji toksisitas akut kelompok berpasangan (satu kelompok sama).

perlakuan	Rata-rata Kadar (mg/dL)		<i>p-value</i>
	H0	H1	
Na CMC	109.93	109.06	0.984
Dosis 300	81.72	125.05	0.221
Dosis 2000	147.74	107.02	0.508

Keterangan :

H-0 = sebelum perlakuan

H+1 = Sesudah perlakuan

Berdasarkan acuan normal SGOT (45,7–80,8 U/L), seluruh kelompok menunjukkan nilai di atas rentang fisiologis; kontrol (Na-CMC) stabil 109,93→109,06 ($p=0,984$) sehingga tidak menunjukkan efek hepatotoksik maupun protektif, dosis 300 mg/kgBB cenderung naik 81,72→125,05 ($p=0,221$), sedangkan dosis 2000 mg/kgBB cenderung turun 147,74→107,02 ($p=0,508$). Meski kadar di atas normal dapat mengindikasikan kebocoran membran hepatosit, tidak ada perbedaan bermakna secara statistik ($p>0,05$), sehingga tidak terbukti terjadi hepatotoksisitas akut yang signifikan; temuan juga memberi sinyal tren protektif pada dosis tinggi dan mendukung dugaan efek dose-dependent, namun memerlukan konfirmasi dengan sampel lebih besar dan durasi lebih panjang.

Tabel 8. Perbandingan kadar SGPT H-0 antar dua kelompok perlakuan.

perlakuan	Rerata kadar SGPT (mg/dL)	<i>P value</i>
Na CMC	32.28	0.838
EEDM Dosis 300	22.68	
Na CMC	32.28	0.507
EEDM Dosis 2000	44.78	

EEDM Dosis 300	22.68	0.046
EEDM Dosis 2000	44.78	

Keterangan :

H-0 = sebelum perlakuan

EEDM = ekstrak etanol daun manggis

Berdasarkan acuan normal SGPT (17,5–30,2 U/L), Na-CMC berada sedikit di atas normal (32,28), dosis 300 masih dalam kisaran normal (22,68) dan tidak berbeda bermakna dari Na-CMC ($p=0,838$), sedangkan dosis 2000 melebihi normal (44,78) dan lebih tinggi dari Na-CMC namun tidak signifikan ($p=0,507$). Perbandingan langsung antara dosis 300 dan 2000 menunjukkan perbedaan bermakna ($p=0,046$), mengisyaratkan potensi hepatotoksisitas pada dosis tinggi, sementara dosis rendah relatif aman.

Uji normalitas Shapiro–Wilk menunjukkan data Na-CMC ($p=0,244$) dan dosis 300 ($p=0,157$) berdistribusi normal, tetapi dosis 2000 tidak ($p=0,000$); karenanya digunakan uji t independen untuk Na-CMC vs 300 ($p=0,832$; tidak berbeda) dan Mann–Whitney untuk 300 vs 2000 ($p=0,046$; berbeda bermakna). Secara keseluruhan, temuan ini konsisten dengan literatur bahwa peningkatan dosis dapat menaikkan SGPT sebagai indikasi awal kerusakan hepatoseluler, sehingga dosis 2000 berpotensi menimbulkan efek hepatotoksik.

Tabel 9. Perbandingan kadar SGOT H-0 antar dua kelompok perlakuan.

Perlakuan	Rerata kadar SGOT (mg/dL)	<i>P value</i>
Na CMC	109.93	0.572
EEDM Dosis 300	81.72	
Na MC	109.93	0.498
EEDM Dosis 2000	147.74	
EEDM Dosis 300	81.72	0.299
EEDM Dosis 2000	147.74	

Keterangan :

H-0 = sebelum perlakuan

EEDM = ekstrak etanol daun manggis

Berdasarkan acuan normal SGOT (45,7–80,8 U/L), seluruh kelompok berada di atas kisaran normal Na-CMC 109,93; EEDM 300 mg/kgBB 81,72; dan EEDM 2000 mg/kgBB 147,74 namun tidak ada perbedaan bermakna antar kelompok ($p>0,05$). Secara teori, kadar yang tinggi dapat mencerminkan gangguan fungsi hati, terutama pada dosis tinggi, tetapi temuan ini belum membuktikan pengaruh nyata pemberian EEDM terhadap SGOT.

Uji normalitas Shapiro–Wilk menunjukkan semua kelompok berdistribusi normal ($p>0,05$), sehingga digunakan Independent Sample t-test. Hasil perbandingan Na-CMC vs 300 ($p=0,570$), Na-CMC vs 2000 ($p=0,492$), dan 300 vs 2000 ($p=0,298$) sama-sama tidak

signifikan, menandakan kondisi awal (baseline, H₀) homogen dan sebanding antar kelompok landasan yang valid untuk menilai efek perlakuan pada pengukuran berikutnya.

Tabel 10. Perbandingan kadar SGPT H-1 antar dua kelompok perlakuan.

perlakuan	Rerata kadar SGPT(mg/dL)	<i>P value</i>
Na CMC	19.77	0.972
EEDM Dosis 300	20.35	
Na CMC	19.77	0.149
EEDM Dosis 2000	56.71	
EEDM Dosis 300	20.35	
EEDM Dosis 2000	56.71	0.155

Keterangan :

H-1 = sesudah perlakuan

EEDM = Ekstrak etanol daun manggis

Berdasarkan acuan normal SGPT (17,5–30,2 U/L), kelompok Na-CMC (19,77) dan EEDM dosis 300 mg/kgBB (20,35) berada dalam kisaran normal, menunjukkan fungsi hati masih baik, sedangkan dosis 2000 mg/kgBB (56,71) jauh di atas batas normal sehingga secara biologis mengindikasikan kecenderungan hepatotoksisitas pada dosis tinggi.

Uji Shapiro–Wilk menunjukkan semua data berdistribusi normal ($p > 0,05$), sehingga dilanjutkan dengan Independent Sample t-test; hasil perbandingan Na-CMC vs 300 ($p = 0,972$), Na-CMC vs 2000 ($p = 0,138$), dan 300 vs 2000 ($p = 0,145$) seluruhnya tidak signifikan. Dengan demikian, dosis 300 relatif aman terhadap fungsi hati, sedangkan dosis 2000 memperlihatkan tren perubahan SGPT tanpa signifikansi statistik dan memerlukan konfirmasi dengan sampel lebih besar.

Tabel 11. Perbandingan kadar SGOT H-1 antar dua kelompok perlakuan.

perlakuan	Rerata kadar SGOT (mg/dL)	<i>P value</i>
Na CMC	109.06	0.432
EEDM Dosis 300	125.05	
Na CMC	109.06	0.914
EEDM Dosis 2000	107.02	
EEDM Dosis 300	125.05	
EEDM Dosis 2000	107.02	0.332

Keterangan :

H-1 = sesudah perlakuan

EEDM = Ekstrak etanol daun manggis

Berdasarkan acuan normal SGOT (45,7–80,8 U/L), semua kelompok berada di atas batas normal Na-CMC 109,06; EEDM 300 mg/kgBB 125,05; EEDM 2000 mg/kgBB 107,02 yang mengisyaratkan indikasi kerusakan hepatoseluler ringan–sedang. Meski demikian, perbedaan antar kelompok tidak signifikan ($p > 0,05$). Secara biologis, peningkatan

transaminase dapat berkaitan dengan adaptasi hepatosit terhadap xenobiotik, prosedur percobaan, stres hewan uji, atau faktor ekstrahepatik (mis. otot).

Uji Shapiro–Wilk menunjukkan data berdistribusi normal ($p > 0,05$), sehingga digunakan Independent Sample t-test; hasilnya tidak ada perbedaan bermakna Na-CMC vs 300 ($p = 0,431$), Na-CMC vs 2000 ($p = 0,913$), maupun 300 vs 2000 ($p = 0,332$). Artinya, pada hari pertama pascaperlakuan, dosis 300 maupun 2000 belum menimbulkan perubahan SGOT yang signifikan dibanding kontrol. Secara prinsip, SGOT/SGPT meningkat ketika integritas membran hepatosit terganggu dan enzim bocor ke sirkulasi, sehingga temuan awal ini tetap penting dipantau pada periode lebih panjang atau dengan sampel lebih besar (Rachmawati & Ulfa, 2018).

5. KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan: (1) Uji toksisitas akut menunjukkan bahwa pemberian ekstrak secara oral pada dosis 300 mg/kgBB tidak menimbulkan kematian pada hewan uji (0%), sedangkan pada dosis 2000 mg/kgBB terjadi mortalitas sebesar 60% (2 ekor dari 3 hewan uji), hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai LD₅₀ tidak dapat ditentukan secara presisi karena keterbatasan variasi dosis, namun dapat diperkirakan berada pada rentang 300–2000 mg/kgBB. Estimasi interval ini sesuai dengan pedoman OECD yang memperbolehkan pelaporan LD₅₀ dalam bentuk rentang apabila data terbatas. (2) Pemberian ekstrak etanol daun manggis (*Garcinia mangostana L.*) meningkatkan kadar SGOT (42,25 meningkat 74,25 U/L) dan SGPT (35,25 meningkat 52,25 U/L), namun masih dalam batas normal sehingga tidak menunjukkan kerusakan hati yang bermakna. Ekstrak dinyatakan tidak menimbulkan hepatotoksisitas akut.

DAFTAR REFERENSI

- Andani, R., Fajrina, A., Asra, R., & Eriadi, A. (2021). Antibacterial activity test of mangosteen plants (*Garcinia mangostana L.*): A review. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*, 9(1), 164–171. <https://doi.org/10.22270/ajprd.v9i1.927>
- Arsyad, R., Amin, A., & Waris, R. (2023). Teknik pembuatan dan nilai rendamen simplisia dan ekstrak etanol biji bagore (*Caesalpinia crista L.*) asal Polewali Mandar. *Makassar Natural Product Journal*, 1(3), 2023–2138.
- Asworo, R. Y., & Widwastuti, H. (2023). Pengaruh ukuran serbuk simplisia dan waktu maserasi terhadap aktivitas antioksidan ekstrak kulit sirsak. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*, 3(2). <https://doi.org/10.37311/ijpe.v3i2.19906>
- Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. (2022). *Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 10 Tahun 2022 tentang Pedoman Uji Toksisitas Praktikum Secara In Vivo*.

- Ceriana, R., & Sari, W. (2018). Perubahan struktur makroskopis hati dan ginjal mencit yang diberi ekstrak batang sipatah-patah (*Cissus quadrangula* Salisb.). *Prosiding Seminar Nasional Biologi, Teknologi dan Kependidikan*, 4. <https://doi.org/10.33143/jhtm.v4i1.201>
- Dewatisari, W. F. (2020). Perbandingan pelarut kloroform dan etanol terhadap rendemen ekstrak daun lidah mertua (*Sansevieria trifasciata* Prain) menggunakan metode maserasi. *Prosiding Seminar Nasional Biologi*, 6, 127–132.
- Dewi, S. R. P., Marlamsya, D. O., & Bikarindrasari, R. (2017). Efek antikaries ekstrak gambir pada tikus jantan galur Wistar. *Majalah Kedokteran Gigi Indonesia*, 3(2), 83–92. <https://doi.org/10.22146/majkedgiind.17407>
- Jumain, J., Syahrini, S., & Farid, F. (2018). Uji toksisitas akut dan LD50 ekstrak etanol daun kirinyuh (*Eupatorium odoratum* Linn) pada mencit (*Mus musculus*). *Media Farmasi*, 14(1), 28–34. <https://doi.org/10.32382/mf.v14i1.82>
- Kurniawan, R. (2020). INKRUHEDAMASEDA (Inovasi krupuk herbal daun manggis sebagai antioksidan untuk mewujudkan ekonomi negeri). *Prosiding Seminar Nasional Pembangunan dan Pendidikan Vokasi Pertanian*, 1, 195–203. <https://doi.org/10.47687/snppvp.v1i1.138>
- Nessa, N., Martinus, B., & Oktarina, S. (2022). Uji toksisitas subakut ekstrak etanol rambut jagung (*Stigma maydis*) terhadap fungsi hati tikus putih jantan. *JAFP (Jurnal Akademi Farmasi Prayoga)*, 7(1), 28–38. <https://doi.org/10.56350/jafp.v7i1.77>
- OECD & Food and Agriculture Organization of the United Nations. (2022). *OECD-FAO agricultural outlook 2022–2031*. OECD. <https://doi.org/10.1787/flb0b29c-en>
- OECD. (2001). *OECD guideline for testing of chemicals, Test No. 423: Acute oral toxicity—Acute toxic class method*.
- Pangow, M. E. (2018). Skrining fitokimia dan uji toksisitas dari ekstrak etanol daun manggis (*Garcinia mangostana* L.) dengan metode Brine Shrimp Lethality Test (BSLT). *Pharmakon*, 7(3).
- Rachmawati, E., & Ulfa, E. U. (2018). Uji toksisitas subkronik ekstrak kayu kuning (*Arcangelisia flava* Merr) terhadap hepar dan ginjal. *Global Medical and Health Communication*, 6(1), 1–6.
- Rahayu, L., Yantih, N., & Supomo, Y. (2018). Analysis of SGPT and SGOT on rats induced by isoniazid to determine dose and hepatoprotective characteristic of unripe pineapple juice (*Ananas comosus* L. Merr). *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 16(1), 100–106. <https://doi.org/10.35814/jifi.v16i1.443>
- Rahmiyani, I., Yuliana, A., Rukmana, D. H., Tuslinah, L., & Nurviana, V. (2023). α -Mangostin content of mangosteen leaves (*Garcinia mangostana* L.) based on different growing conditions. *Planta Tropika*, 11(2), 125–132. <https://doi.org/10.18196/pt.v11i2.16848>
- Sangkanu, S., Mitsuwan, W., Mahabusarakam, W., Jimoh, T. O., Wilairatana, P., Girol, A. P., Verma, A. K., de Lourdes Pereira, M., Rahmatullah, M., & Wiart, C. (2021). Anti-*Acanthamoeba* synergistic effect of chlorhexidine and *Garcinia mangostana* extract or α -mangostin against *Acanthamoeba triangularis* trophozoite and cyst forms. *Scientific Reports*, 11(1), 8053. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87381-x>
- Sari, F., Hesturini, R. J., & Azhar, F. R. U. (2019). Efektivitas ekstrak daun manggis (*Garcinia mangostana* L.) sebagai antidiare yang diuji secara *in vivo* pada mencit putih jantan. *Prosiding Seminar Nasional Farmasi*.
- Silalahi, M. (2021). Manfaat dan bioaktivitas dari manggis (*Garcinia mangostana* L.). *BIOEDUKASI: Jurnal Pendidikan Biologi*, 12(1), 30–37. <https://doi.org/10.24127/bioedukasi.v12i1.3752>

- Sulastra, C. S., & Khaerati, K. (2020). Toksisitas akut dan lethal dosis (LD50) ekstrak etanol uwi banggai ungu (*Dioscorea alata* L.) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*). *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 6(1). <https://doi.org/10.36733/medicamento.v6i1.715>
- Zulharmitta, Z., Kasypiah, U., & Rivai, H. (2017). Pembuatan dan karakterisasi ekstrak kering daun jambu biji (*Psidium guajava* L.). *Jurnal Farmasi Higea*, 4(2), 147–157.